



糖尿病への次世代細胞療法の確立

著者	後藤 昌史
雑誌名	東北医学雑誌
巻	123
号	2
ページ	181-183
発行年	2011-12
URL	http://hdl.handle.net/10097/00128393

—— 教授就任記念講演 ——

2011 年 5 月 20 日：長陵会館 記念ホール

糖尿病への次世代細胞療法の確立

東北大学教授

後 藤 昌 史



略 歴

氏 名：後藤 昌史（ごとう まさふみ）

生年月日：1968 年 10 月 18 日

職 場：東北大学医学系研究科 教授

東北大学未来科学技術共同研究センター 教授（出向）

（東北大学移植再建内視鏡外科兼任）

980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1

TEL：022-717-7895 FAX：022-717-7899

e-mail：gotokichi@aol.com goto@niche.tohoku.ac.jp

経 歴

平成 5 年 3 月 東北大学医学部 卒業

平成 5 年 5 月 石巻赤十字病院 外科 研修医

平成 8 年 5 月 東北大学医学部 大学院医学系研究科第二外科学 入学

平成 11 年 7 月 仙台市立病院 外科 医員

平成 12 年 3 月 医学博士号取得（第 4070 号，東北大学，指導教授：里見 進）

Characterization of B cells Producing Xenoreactive Natural Antibodies in Humans

平成 12 年 11 月 Sweden Karolinska Institute 移植外科 ポスドク

平成 14 年 8 月 Sweden Uppsala 大学臨床免疫教室 ポスドク

（臨床臓器移植プロジェクトに参加する傍ら，移植後早期グラフト障害や異種臓器移植に関する研究を遂行）

平成 17 年 3 月 東北大学先進医工学研究機構 助手

平成 18 年 1 月 東北大学先進医工学研究機構 助教授

平成 19 年 4 月 東北大学先進医工学研究機構 准教授

平成 20 年 4 月 東北大学国際高等研究教育機構 融合領域研究所 准教授

平成 22 年 5 月 東北大学医学系研究科創生応用医学研究センター先進医療

開発コアセンター副コアセンター長（兼任）

平成 22 年 11 月 東北大学医学系研究科 教授

平成 22 年 11 月 東北大学未来科学技術共同研究センター 教授（出向）

現在に至る

Award

XIX International Transplantation Congress

Aug 25-30, 2002, Miami (USA)

Young author award

International Pancreas and Islet Transplant Association (IPITA)

July 8-11, 2003, Dublin (Ireland)

Young author award

8th International Xenotransplantation Congress (IXA)

Sep 10-14, 2005, Gothenberg (Sweden)

Young author award

所属学会

国際移植学会

国際臓器移植学会

日本移植学会

日本組織移植学会

日本外科学会（専門医・認定医）

日本消化器外科学会

日本臓器移植研究会（幹事，広報委員会委員長，臓器移植認定施設実務責任者）

日本補体研究会

Activity

糖尿病患者の会日本 IDDM ネットワーク（NPO 法人）：理事

国際学術専門誌のレビューア（24 論文）

日本学術振興会科学研究費のレビューア

JST 競争的外部資金のレビューア

NEDO 競争的外部資金のレビューア

——教授就任記念講演——

糖尿病への次世代細胞療法の確立

Establishment of Next-generation Cell Therapy for Diabetes

後 藤 昌 史

東北大学大学院医学系研究科・東北大学未来科学技術共同研究センター

この度、医学系研究科医科学専攻先進細胞移植学分野および未来科学技術共同研究センターの教授を仰せつかりました後藤昌史でございます。東北大学医学部発展のため、全力を尽くしていく所存でございますので、今後ともご支援賜りますよう、どうぞ宜しくお願い申し上げます。本日は時間も限られておりますため、現在私が取り組まさせて頂いているプロジェクトにつきまして簡単にご紹介させて頂きたいと思っております。

まず膵島移植について説明させて頂きます。膵島移植は、インスリンで血糖をコントロールすることが困難である重症糖尿病患者様を対象とした低侵襲細胞移植療法であります。現在既に試みられている細胞移植の中でも、膵島移植は最も社会的なインパクトが大きく、今後に引き続き起こるあらゆる細胞療法の良き雛形となるという重要な役割を有しております。まず、コラゲナーゼという特殊な酵素剤を膵管より逆行性に注入し、膵臓よりインスリンを産生する膵島という内分泌組織のみを抽出致します。これは、膵管と膵島が交通していないという原理に基づいております。膵島は、膵組織全体の約1-2%程度しか占めておりませんため、そのような微量組織を効率良く抽出するためにこの方法はいたって合目的であると言えます。次に消化された膵組織より膵島のみを純化するために、膵島の比重が他組織より軽度であるという性質を利用し、比重遠心分離を行います。このようにして膵組織より分離された膵島を、超音波ガイド下に経皮的経門脈経路で肝内へ点滴の要領で約20-30分かけて移植を行います。膵島移植は、臓器そのものを移植する膵臓移植に比し、はるかに安全・低侵襲であり、また我が国において未だ主流である心臓停止ドナーからの提供臓器でも移植が可能であるという利点を備えております。さらに、膵臓から膵島のみを抽出するこの技術は、膵外分泌組織にのみ病態を有する慢性膵炎、膵外傷、膵動静脈奇形といった疾患にも応用可能となる点は特記に値します。これらの疾患におきましては、いずれも

膵全摘術が必要となりますため、摘出した膵臓より健常である膵島のみを抽出し、患者様本人に戻す自家膵島移植術を実施する事になります。自家膵島移植におきましては、本人の膵島を利用する事になりますため、免疫抑制剤を必要としない点が最大の魅力であります。自家膵島移植は、移植医療であると共に、膵全摘に伴い発症が不可避である糖尿病を防ぐための究極の再生医療とも位置づけられます。我々のグループは、院内の肝胆膵外科や糖尿病代謝科などと組織横断型のプロジェクト志向チームを構成し、この後にご紹介させて頂く様々な研究成果を入れ込むことにより、H22年10月に第一例目の臨床自家膵島移植術を実施致しました。本ケースは、グラフト生着が長期に渡り確認された我が国初の成功例となりました。

一方、糖尿病患者様を対象とした同種膵島移植に関しましては、学会が認定する全国の6認定施設（東北大学、福島医科大学、国立千葉東病院、京都大学、大阪大学、福岡大学）が一丸となり、多施設共同研究として医師主導型治験を構築し厚生労働省に申請し、ようやく高度医療制度の承認がございましたので、本年11月より臨床を再開する予定となっております。今回承認を頂いた臨床試験は、先進細胞医療に対する高度医療制度下での医師主導型治験としては我が国初の試みであり、今後の様々な細胞療法の承認におけるゴールドスタンダードを構築するという重責を担っているものと認識致しております。

このように、膵島移植は安全、低侵襲であり、患者様にとって絶対的利点を有する魅力的治療法ですが、現状ではまだ一人の患者様の治療に複数臓器を必要とし、その長期成績にも改善が求められております。我々は、その主たる原因は（I）膵島分離技術の未成熟（II）有用な移植前膵島評価法の欠如（III）移植後早期における膵島グラフトの生着不全に集約されるものと考え、こういった諸問題に対応すべく多角的アプローチを積極的に導入し、医学・工学・農学・

薬学などを革新的に融合させることにより、本学独自の次世代膵島移植の確立に取り組んでおります。

まず一つ目の膵島分離技術に関してですが、膵臓より膵島を分離する作業中に膵島が被る一種の温阻血障害を最小限に抑えるために独自のクーリングデバイスを作製し、臨床膵島移植へ導入致しました。また膵島分離作業時間の短縮化と分離膵島のバイアビリティーを向上させるため、酸素透過性に富む新規素材を導入した、世界初となる膵島専用の培養・移植用デバイスを構築致しました。本デバイスは、今秋より実施される高度医療制度下の医師主導治験におきましても承認され、全国の膵島移植施設で使用されることとなり、今後膵島移植における標準品になるものと思われます。さらに基礎検討の結果に基づき、膵管への酵素注入圧を低圧（約 60 mmHg）とし、その代わりに酵素溶液濃度を世界標準の約 4 倍（6 mg/mL）に保つという実にユニークな膵島分離法を確立致しております。2000 年に世界標準として広まったエドモントンプロトコルでは、酵素注入圧は高圧（約 180 mmHg）であり、酵素溶液濃度は低値（1.5 mg/mL）に設定されておりましたが、近年我々の方式に切り替える施設も出始めております。我々がもう一つ改良を加えた重要な点と致しまして、膵島分離溶液および膵島移植溶液を挙げることができます。我々のこれまでの研究により、膵島自身が炎症性メディエーターである Tissue Factor や MCP-1 を発現しており、これらが移植直後にホストの自然免疫系を活性化し、早期の膵島グラフト障害を引き起こすことが判明致しております。我々はいった一連の連鎖反応を Instant Blood-Mediated Inflammatory Reaction (IBMIR) と呼んでおります。我々はこれまでに Nicotinamide および抗酸化作用を有するチオレドキシンが炎症性メディエーターを効果的に制御することをつかんでおります。Nicotinamide に関しましては、既に臨床同種膵島移植および自家膵島移植に実用化するに至っております。このように本学独自の膵島分離法を導入することにより、2006 年より 2 例の臨床膵島移植を施行致しております。いずれのケースも心停止ドナーよりの臓器提供でありましたが、海外における脳死ドナーケースに匹敵する十分量の膵島を回収することに成功致しております。しかしその後、欧州より供給されておりました膵島分離用酵素剤にウシ成分が混入されておりましたことが判明し、2007 年初頭より今日に至るまで膵島移植は世界的に一時停止の状態へ追い込まれております。そこで我々は本学農学部・医工学部と連携し、世界初となる動物成分を完全に含有しないリコンビナントタイプの

新規膵島分離酵素剤の開発に乗り出しております。この酵素剤はコラゲナーゼのサブタイプを別々にクローニングしておりますため、提供臓器のコラーゲン組成に対応したテラーメード型膵島分離が可能となり、膵島移植の新たなステージを展開できるものと確信致しております。本開発酵素剤は、膵島移植に限らず、コラーゲンの分解を要するあらゆる細胞療法がそのターゲットとなって参りますので、今後飛躍が期待される ES・ips 細胞治療の臨床応用にも欠かせない重要な研究であると考えております。

現行の膵島移植におけるもう一つの大きな課題として、有用な移植前膵島評価法の欠如が挙げられます。そのため、現在の膵島移植は分離膵島の外観と移植医の“カン”に頼り盲目的に移植を行っているのが現状であります。我々はこれまでに分離膵島のバイアビリティーを簡便かつ正確に計測する手法として ADP/ATP assay を確立し提唱して参りましたが、近年本学工学部との連携により、膵島自身の呼吸によって生じる還元電位を波形として具現化する呼吸活性測定システムの確立に成功致しております。このシステムはこれまでのバイアビリティー評価法とは根本的に異なり、非侵襲的でありますため膵島そのもののバイアビリティーを経時的に観察することが初めて可能となり、移植前評価法として有用であることは言うに及ばず、その汎用性から十分今後の世界スタンダードになり得るものと期待致しております。

膵島移植がさらなる飛躍発展をとげる重要なポイントとして、早期の膵島グラフト障害、つまり我々が提唱している IBMIR を効果的に制御していく必要があります。IBMIR により約 70-80% の膵島が障害を受け、提供膵臓が本来含有している全膵島数の実に約 10% しか生着しないことがこれまでの我々の研究で判明致しております。我々は IBMIR を制御するためのホストへのアプローチとして、これまで強力な抗凝固・抗補体作用を有する Low molecular weight dextran sulfate (LMW-DS) の有用性を見出し報告して参りました。しかし LMW-DS はその抗補体作用に比し内因系抗凝固作用が著しく亢進しておりますため、症例によりましては出血のリスクを伴いますため至適量の投与が難しいことも判明致しております。そこで現在我々は、既に臨床現場で活用されている抗凝固剤と、臨床応用が望める cGMP グレードの補体阻害ペプチドの組み合わせによる新規 IBMIR 制御プロトコルを構築中であります。補体の中心的存在である C5a に対する阻害ペプチドは、ホストの移植部位である肝内好中球が発現する Tissue Factor を制御することにより補体・

凝固活性のクロストークを遮断し、グラフトの生着を促進することが判明致しております。しかし、C5a 阻害ペプチドは、グラフトが発現する Tissue Factor は制御し得ないことも併せて判明致しましたので、既にご説明させて頂きましたチオレドキシンや Nicotinamide と組み合わせることにより、一層効果的な IBMIR 制御プロトコルが構築可能であると考えております。今後も基礎研究で見出した知見を確実に臨

床現場へ繋げるために、動物実験段階にある様々なシーズを、本学トランスレーショナルリサーチセンターにおける探索的臨床研究へ積極的に発展させたいと考えております。

最後になりますが、このような機会を与えて頂きました山本研究科長、そして全ての東北医学会会員の皆様に心より御礼申し上げます。